

Нарушения липидного обмена и тиреотоксикоз

Д.И. Садыкова¹, А.В. Сусеков², И.В. Леонтьева³, И.И. Закиров⁴, Е.С. Слестникова^{1,4},
Л.Ф. Галимова², Д.Р. Сабирова¹, Н.В. Криницкая²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Lipid metabolism disorders and thyrotoxicosis

D.I. Sadykova¹, A.V. Susekov², I.V. Leontyeva³, I.I. Zakirov⁴, E.S. Slastnikova^{1,4},
L.F. Galimova², D.R. Sabirova¹, N.V. Krinitskaya²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

³Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Нарушения липидного обмена – частое явление в ежедневной практике врача. Эти нарушения носят как первичный, так и вторичный характер. При тиреотоксикозе, как правило, наблюдается нормальный или сниженный уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности. Приведен клинический случай пациентки с тиреотоксикозом и гипертриглицеридемией. Представлены клинико-лабораторные результаты обследования ребенка и его родителей. Проведено ДНК-тестирование с целью уточнения диагноза и дифференциальной диагностики типа дислипидемии. Продемонстрированный клинический случай показывает, что зачастую возникают сложности в диагностическом поиске этиологии дислипидемии и ее коррекции.

Ключевые слова: дети, дислипидемии, тиреотоксикоз, мультифакториальный синдром хиломикронемии.

Для цитирования: Садыкова Д.И., Сусеков А.В., Леонтьева И.В., Закиров И.И., Слестникова Е.С., Галимова Л.Ф., Сабирова Д.Р., Криницкая Н.В. Нарушения липидного обмена и тиреотоксикоз. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 91–97. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-91-97

Disorders of lipid metabolism in endocrine diseases are a frequent occurrence in the daily practice of a doctor and usually have secondary nature. In thyrotoxicosis they have normal or decreased level of total cholesterol and low-density lipoproteins. A clinical case of a patient with thyrotoxicosis, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia is presented. The clinical and laboratory results of the study of the child and his parents are presented. DNA testing was conducted to clarify the diagnosis and conduct differential diagnosis of dyslipidemia type. This case shows difficulties in the diagnostic search for the etiology of dyslipidemia and its correction.

Key words: children, dyslipidemia, thyrotoxicosis, multifactorial chylomicronaemia syndrome.

For citation: Sadykova D.I., Susekov A.V., Leontyeva I.V., Zakirov I.I., Slastnikova E.S., Galimova L.F., Sabirova D.R., Krinitskaya N.V. Lipid metabolism disorders and thyrotoxicosis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(6): 91–97 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-91-97

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна – д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, гл. внештатный детский специалист–кардиолог Минздрава России в Приволжском федеральном округе,
ORCID: 0000-0002-6662-3548
e-mail: sadykovadi@mail.ru

Слестникова Евгения Сергеевна – асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач детский кардиолог, зав. кабинетом Центра детской липидологии Детской республиканской клинической больницы,
ORCID: 0000-0002-1732-7443

Сабирова Дина Рашидовна – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000-0003-0501-405X

420012, Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Сусеков Андрей Владимирович – д.м.н., вед. науч. сотр. Национального медицинского исследовательского центра кардиологии, проф. кафедры клинической фармакологии Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования,

ORCID: 0000-0003-3158-286X

125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 7, корп. 1

Леонтьева Ирина Викторовна – д.м.н., проф., глав. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева,
ORCID: 0000-0002-5273-6859

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Закиров Игорь Ильдусович – засл. врач Республики Татарстан, зав. отделением анестезиологии и реанимации №1 Детской республиканской клинической больницы,
ORCID: 0000-0003-4504-259X

Галимова Лилия Фаридовна – к.м.н., врач функциональной и ультразвуковой диагностики Детской республиканской клинической больницы,
ORCID: 0000-0001-5576-5279

Криницкая Наталья Валерьяновна – засл. врач Республики Татарстан, зав. отделением эндокринологии Детской республиканской клинической больницы,
ORCID: 0000-0002-6714-4434

420064 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Нарушения липидного состава крови – дислипидемии – занимают ведущее место в перечне факторов риска развития основных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Дислипидемии традиционно классифицируются в зависимости от того, уровень каких именно липидов и липопротеидов выходит за пределы нормы. Крайне важно дифференцировать первичные и вторичные дислипидемии, так как в этих случаях тактика лечения различается.

Первичные дислипидемии обусловлены мутациями генов, что приводит либо к гиперпродукции и нарушению клиренса триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, либо к недостаточной продукции и ускоренному клиренсу липопротеидов высокой плотности. Большинство случаев дислипидемии относятся к вторичным. Основными причинами служат сахарный диабет, гипотиреоз, хроническая патология почек. В настоящее время Всемирной организацией здравоохранения принята классификация D. Fredrickson, согласно которой выделяется несколько фенотипов (см. таблицу).

Фенотип I характеризуется изолированным повышением уровня хиломикрон. Концентрация общего холестерина и триглицеридов может быть умеренно повышена. Этот тип встречается менее чем в 1% случаев всех гиперлипидемий и, как правило, обусловлен наследственным дефектом гена, кодирующего липопротеинлипазу плазмы. Указанный фенотип дислипидемий обычно не ассоциируют с развитием атеросклероза.

Для фенотипа IIa характерно повышение концентрации липопротеидов низкой плотности и холестерина, уровень триглицеридов находится в пределах нормы. Этот фенотип довольно распространен в популяции и тесно связан с развитием атеросклероза коронарных сосудов. При наследственных нарушениях липидного обмена IIa фенотип диагностируется у больных с семейной и полигенной гиперхолестеринемией.

У лиц с фенотипом IIb отмечают комбинированную гиперлипидемию, так как повышены концентрации липопротеидов низкой и очень низкой плотности, холестерина и триглицеридов. Это распространенный

и атерогенный тип. В случаях первичной гиперлипидемии IIb фенотип отмечают чаще у больных с семейной комбинированной гиперлипидемией. Нередко комбинированная гиперлипидемия служит проявлением вторичных нарушений липидного обмена.

Фенотип III проявляется повышением уровня липопротеидов промежуточной плотности и, как следствие, холестерина и триглицеридов. Это довольно редкий вид нарушения липидного обмена, часто ассоциируется с фенотипом apoE2/E2, при котором рецепторы печени хуже, чем при других фенотипах апопротеида E, связывают липопротеиды промежуточной плотности. Фенотип III обычно выявляют при метаболических нарушениях, в частности у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом. У носителей III фенотипа вероятность развития атеросклероза очень высока.

Для IV фенотипа характерна повышенная концентрация липопротеидов очень низкой плотности и гипертриглицеридемия. Это распространенный тип дислипидемии, его выявляют у 40% больных с нарушениями липидного обмена. Фенотип IV может быть проявлением семейной гипертриглицеридемии, а также частым проявлением вторичных нарушений липидного обмена. Уровень триглицеридов при IV фенотипе колеблется в пределах 2,82–11,3 ммоль/л, содержание липопротеидов высокой плотности часто снижено. Оба эти фактора играют немаловажную роль в развитии атеросклероза.

Фенотип V отмечают редко. Характеризуется одновременным повышением концентрации хиломикрон и липопротеидов очень низкой плотности, а также гипертриглицеридемией и умеренным повышением содержания холестерина. Уровень триглицеридов может достигать 20 ммоль/л и более. Обычно нет четкой связи между V фенотипом и развитием атеросклероза. Однако выраженная гипертриглицеридемия, характерная для этого фенотипа, опасна развитием острого панкреатита [1].

Важно отметить, что приведенная классификация не позволяет поставить диагноз заболевания, которое вызвало дислипидемию, однако дает возможность установить степень ее атерогенности.

Таблица. Классификация гиперлипидемий ВОЗ (Fredrickson D., 1965)

Table. WHO classification of hyperlipidemias (Fredrickson D., 1965)

Фенотип	Холестерин плазмы	Триглицериды	Изменения липопротеидов	Атерогенность
I	Незначительно повышен	Повышены или в норме	↑ ХМ	Неатерогенный фенотип
IIa	Повышен	В норме	↑ ЛПНП	Высокая
IIb	Повышен	Повышены	↑ ЛПНП и ЛПОНП	Высокая
III	Повышен	Повышены	↑ ЛПП	Высокая
IV	Чаще в норме	Повышены	↑ ЛПОНП	Умеренная
V	Незначительно повышен	Повышены	↑ ХМ и ЛПОНП	Низкая

Примечание. ХМ – хиломикроны; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛПП – липопротеиды промежуточной плотности.

Хиломикронемия — клиническое состояние, связанное с накоплением хиломикронов в плазме на фоне тяжелой гипертриглицеридемии, обычно с уровнем триглицеридов >10 ммоль/л. Она сопровождается повышенным риском возникновения абдоминальной боли, гепатоспленомегалии, липемии сетчатки и острого, опасного для жизни панкреатита. Хиломикроны — это большие липопротеиды, богатые триглицеридами, вырабатываемые стенкой кишечника в постпрандиальном состоянии. Они быстро выводятся из кровотока за счет гидролиза триглицеридов липопротеинлипазой, основного пути выведения липопротеидов, богатых триглицеридами, хиломикронов и липопротеидов очень низкой плотности. Соответственно нарушение ее функции лежит в основе хиломикронемии.

Синдром семейной хиломикронемии (Familial chylomicronaemia syndrome, FCS) — это очень редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, с нарушением метаболизма липопротеидов, при котором имеется дефект гена липопротеинлипазы, что приводит к очень высокому уровню триглицеридов в крови [2]. Следует также учитывать и другие мутации с потерей функции в генах, которые регулируют катаболизм липопротеидов, богатых триглицеридами (GPIIIBP1, аполипопротеин A5, аполипопротеин C2, GPD1 и LMF1). Диагноз синдрома семейной хиломикронемии подтверждается обнаружением гомозиготных или компаунд-гетерозиготных патогенных вариантов гена липопротеинлипазы с низкой активностью или отсутствием активности фермента. Ключевой характеристикой синдрома семейной хиломикронемии служит молочно-белый цвет плазмы с повышенным содержанием как хиломикронов, так и липопротеидов очень низкой плотности, что проявляется как дислипидемия V типа по D. Fredrickson.

Однако большинство людей с хиломикронемией имеют не синдром семейной хиломикронемии, а похожий фенотип, так называемый мультифакториальный синдром хиломикронемии (multifactorial chylomicronaemia syndrome, MCS), при котором остаточная активность липопротеинлипазы варьирует. Мультифакториальный синдром хиломикронемии — результат сочетания различных вариантов нарушений липидного обмена: гетерозиготные мутации или их комбинации в генах, отвечающих за липидный обмен (*LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *GPIIIBP1*, *LMF1*, *APOE*, *APOC3*), вероятно, патогенные нуклеотидные варианты в генах-кандидатах, сопутствующие заболевания, которые повышают уровень триглицеридов в плазме (неконтролируемый сахарный диабет, гипотиреоз), внешние факторы (злоупотребление

алкоголем, нездоровое питание) и некоторые лекарственные препараты (глюкокортикоиды, нейролептики). Пациенты с мультифакториальным синдромом хиломикронемии имеют повышенный риск развития острого панкреатита, но в меньшей степени, чем при синдроме семейной хиломикронемии. Уровень триглицеридов в плазме при мультифакториальном синдроме хиломикронемии более вариабелен и намного более чувствителен к диете и лечению фибратами, тогда как при синдроме семейной хиломикронемии концентрация их уменьшается минимально. Большое совпадение фенотипов между синдромом семейной хиломикронемии и мультифакториальным синдромом хиломикронемии вносит вклад в трудности диагностики и лечения пациентов во всем мире, в связи с чем группа европейских экспертов представила рекомендации по диагностике синдрома семейной хиломикронемии и предложила диагностическую систему оценки для идентификации этих пациентов, которую можно применить на практике [3] (см. рисунок).

Особое место в генезе вторичных нарушений липидного обмена занимает эндокринная патология. Щитовидная железа регулирует множество метаболических процессов, включая обмен жиров, нарушение которого является одним из главных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Избыток тиреоидных гормонов повышает выработку общего холестерина, одновременно усиливает его катаболизм и выведение с желчью, что обычно снижает уровень холестерина [4].

Диагностическая шкала для постановки диагноза ССХ

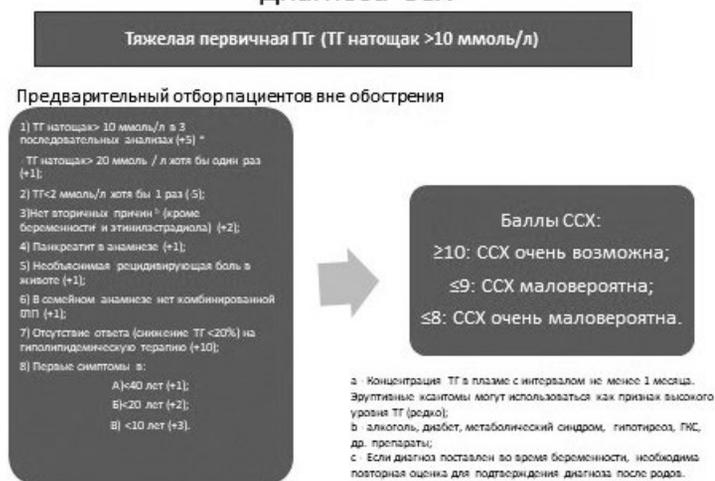


Рисунок. Диагностическая шкала для постановки диагноза синдрома семейной хиломикронемии.

ГТг — гипертриглицеридемия; ТГ — триглицериды; ГЛП — гиперлипидемия; ССХ — синдром семейной хиломикронемии.

Fig. Diagnostic scale for the diagnosis of Familial chylomicronaemia syndrome. ГТг — hypertriglyceridemia; ТГ — triglycerides; ГЛП — hyperlipidemia; ССХ — familial chylomicronemia syndrome.

Диффузный токсический зоб, именуемый также болезнью Грейвса–Базедова, представляет собой аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона [5]. Среди европейцев средняя заболеваемость составляет 20–25 случаев на 100 тыс. в год, диффузный токсический зоб относительно редко встречается у детей (8:1 млн). Болеют преимущественно дети в препубертатном и пубертатном возрасте, девочки чаще мальчиков в 6–8 раз. Данное заболевание у детей развивается постепенно и очень вариабельно в клинических симптомах [6].

В данной статье мы приводим сложный клинический случай пациентки Н., 13 лет, наблюдавшейся с диффузным токсическим зобом II степени и мультифакториальным синдромом хиломикронемии.

Клинический случай. В ноябре 2016 г. пациентка Н., 13 лет, обратилась с жалобами на повышенную возбудимость, выраженную тахикардию, слабость, быструю утомляемость, рассеянность, трудности в учебе. При обследовании были выявлены изменения в уровне гормонов щитовидной железы в виде снижения уровня тиреотропного гормона до 0,001 мкМЕ/мл (референтные значения 0,47–4,13 мкМЕ/мл), уровень Т4 свободного – 2,17 нг/дл (референтные значения 0,78–2,23 нг/дл), повышение уровня Т3 свободного до 9,3 пг/мл (референтные значения 2,23–4,22 пг/мл). При исследовании липидного состава крови выявлены повышение уровня общего холестерина до 6,88 ммоль/л, триглицеридов до 23,31 ммоль/л, хилез плазмы. Ранее дислипидемия в анализах не отмечалась.

Из анамнеза известно, что пациентка Н. рождена от 3-й беременности, протекавшей на фоне гестоза, вторых срочных родов на сроке 39 нед. Масса при рождении 3660 г, длина 57 см. Среди перенесенных заболеваний: острые респираторные вирусные инфекции, ветряная оспа. Гемотрансфузий и оперативных вмешательств не было.

Объективно: при осмотре кожа бледно-розового цвета, отеков и сыпи не обнаружено, специфических элементов по типу эруптивных или пальмарных ксантом не было, рост 169 см (более 95-го перцентиля), масса тела 53 кг (75–90-й перцентиля), выявлена деформация шеи за счет увеличения щитовидной железы, повышение частоты сердечных сокращений в покое до 120–130 уд/мин, уровень артериального давления 110/55 мм рт.ст. При сборе семейного анамнеза установлена отягощенность по сердечно-сосудистым и эндокринным заболеваниям. Отец девочки не был обследован до настоящего момента, однако при проверке липидограммы обнаружился повышенный уровень общего холестерина до 8,2 ммоль/л, а также холестерина липопротеидов низкой плотности до 4,9 ммоль/л. Мать девочки наблюдалась у эндокринолога по поводу гипотиреоза тяжелой степени,

хронического панкреатита. У бабушки по материнской линии – гипотиреоз, у двоюродной тети – тиреотоксикоз; дядя девочки умер в возрасте 38 лет от инфаркта миокарда, дедушка – в 67 лет от инфаркта миокарда, двоюродный дядя – в 26 лет от инфаркта миокарда. В семье есть двое здоровых детей в возрасте 12 и 27 лет.

Исследования, проведенные в клинике в январе 2017 г., обнаружили выраженные изменения в липидограмме в виде повышения уровня общего холестерина до 9,29 ммоль/л, триглицеридов до 63,36 ммоль/л, хилеза плазмы, липопротеиды высокой плотности до 0,26 ммоль/л. При этом выявлены нарушения в гормональном профиле щитовидной железы: уровень тиреотропного гормона составил 0,05 мкМЕ/мл, Т4 свободный – 2,3 нг/дл, Т3 свободный – 11,4 пг/мл, антитела к тиреопероксидазе – 370,8 Ед/мл (референтные значения менее 35 МЕ/л). Почечно-печеночные пробы были в пределах нормы. В соответствии с клиническими рекомендациями по ведению детей с эндокринными заболеваниями у пациентки был проверен уровень антител к рецепторам тиреотропного гормона [6], который составил 7,2 Ед/л (норма 0,0–1,75 МЕ/мл). При ультразвуковом исследовании щитовидной железы были выявлены множественные участки пониженной эхогенности. Сцинтиграфия щитовидной железы показала значительное повышение захвата радиофармпрепарата в обеих долях щитовидной железы, доли умеренно увеличены, железа расположена обычно, правильной формы, контуры ровные, четкие, распределение радиофармпрепарата равномерное, деформаций не выявлено.

Учитывая, что при высоком уровне триглицеридов более 11,3 ммоль/л риск развития острого панкреатита становится более серьезным, был проведен анализ кала на панкреатическую эластазу, который показал превышение в 1,5 раза (более 500 мкг/г) [7]. Других проявлений поражения поджелудочной железы отмечено не было.

Пациентка консультирована офтальмологом, патологических изменений не обнаружено.

При холтеровском мониторировании ЭКГ зарегистрирована синусовая тахикардия с преходящей во время сна атриовентрикулярной блокадой I степени и редкими эпизодами атриовентрикулярной блокады II степени 1-го типа. Средняя частота сердечных сокращений составила 123 уд/мин, минимальная – 65 уд/мин. В ночное время частота сердечных состояний в среднем составила 105 уд/мин. Пауз ритма более 1,5 с не зарегистрировано. Циркадный профиль ригидный (ЦИ=1,17). При мануальном анализе интервал Q–T составил 326 мс при частоте сердечных сокращений 105 уд/мин, Q–Tc=434 мс. Зарегистрирован 1 эпизод желудочковой и 1 эпизод предсердной тахикардии. При эхокардиографии отклонений от нормы не обнаружено.

Для уточнения причины гипертриглицеридемии пациентке проведен генетический анализ путем массового параллельного секвенирования (секвенирование следующего поколения, NGS) с использованием платформы Illumina HiSeq 1500, в ходе которого были исследованы 63 гена. Генетических вариантов, ассоциированных с развитием моногенных дислипидемий, таких как, семейная гиперхолестеринемия или гипертриглицеридемия, обнаружено не было. Синдром семейной хиломикронемии также не был подтвержден. Пациентка Н. является гетерозиготным носителем полиморфизмов генов *ABCG8* (NP_071882.1:p.Asp19His/NC_000002.11:g.44066247G>C), *APOE* (NP_000032.1:p.Cys130Arg/NC_000019.9:g.45411941T>C) и (NP_000032.1:p.Arg176Cys/NC_000019.9:g.45412079C>T), *LDLRAP1* (NP_056442.2:p.Val167Ile/NC_000001.10:g.25889174G>A), *AMPD1* (NP_000027.2:p.Gln45*/NC_000001.10:g.115236057G>A) и (NP_000027.2:p.Pro81Leu/NC_000001.10:g.115231254G>A).

На основании характерной клинической картины (повышенная возбудимость, выраженная тахикардия, слабость, быстрая утомляемость, рассеянность), лабораторных показателей (высокий уровень Т3 свободного и низкое содержание тиреотропного гормона в крови), наличия специфического маркера — антител к рецепторам тиреотропного гормона был поставлен диагноз: диффузный токсический зоб II степени, тиреотоксикоз легкой степени тяжести. Мультифакториальный синдром хиломикронемии. Гиперлипидемия тип V по Fredrickson.

Однако наличие выраженных изменений в липидном составе крови в виде значительного увеличения уровня триглицеридов, умеренного повышения содержания общего холестерина, хилеза плазмы, отсутствие клинических признаков острого панкреатита при одновременном умеренном повышении активности панкреатической эластазы в 1,5 раза создало трудности при дифференциальной диагностике между синдромом семейной хиломикронемии и мультифакториальным синдромом хиломикронемии. При этом практическая диагностическая система оценки синдрома семейной хиломикронемии позволила исключить его у пациентки, так как сумма всех имеющихся пунктов составила ≤ 8 баллов, что свидетельствовало в пользу мультифакториального синдрома хиломикронемии.

С целью компенсации тиреотоксикоза было назначено лечение в виде приема тиамазола в дозе 20 мг/сут, для нормализации частоты сердечных сокращений — пропранолол в дозе 20 мг/сут, а также строгая диета с исключением пищи с высоким гликемическим индексом и высоким содержанием животных жиров с целью снижения уровня триглицеридов. После достижения положительной динамики в виде повышения уровня тиреотропного гормона, снижения уровней Т3 свободного, Т4 свободного,

а также антител к тиреопероксидазе доза тиамазола была снижена до 15 мг/сут. Однако на фоне лечения уровень триглицеридов и холестерина продолжал повышаться — 63,26 и 8,87 ммоль/л соответственно и сохранялся хилез. Пациентке была рекомендована «диета спасения» при гипертриглицеридемии, разработанная диетологами липидной клиники г. Йоханнесбург (ЮАР) под руководством проф. F.J. Raal [8], которая позволяет значительно уменьшить количество экзогенных жиров и снизить уровень триглицеридов в плазме крови. Количество жиров при таком варианте диеты у больных с выраженной гипертриглицеридемией не должно превышать 10–15% от суточной энергетической ценности пищи, при лечении иногда используют масло грецкого ореха, жирорастворимые витамины.

В тяжелых случаях при выраженной гипертриглицеридемии для профилактики острого панкреатита можно использовать плазмаферез. Процедура плазмафереза, согласно Европейским рекомендациям по лечению дислипидемий от 2019 г., проводится при повышении уровня триглицеридов натощак более 1000 мг/дл (>12 ммоль/л) [7, 9]. На основании этих рекомендаций решением консилиума ребенку был назначен гравитационный плазмаферез с целью снижения уровня триглицеридов менее 11,3 ммоль/л. Процедуры плазмафереза с заменой удаляемого объема свежемороженой донорской плазмы осуществляли дважды, что привело к быстрой положительной динамике с существенным снижением уровня триглицеридов до 6,18 ммоль/л, общего холестерина до 4,61 ммоль/л. В последующем была назначена липидснижающая терапия — фенофибрат в дозе 145 мг/сут. Лечение пропранололом было решено продолжить, в виду сохранения периодов тахикардии по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ.

На фоне лечения в течение 6 мес отмечалась стойкая нормализация уровня холестерина (в среднем 3,08 ммоль/л) и триглицеридов (в среднем 0,95 ммоль/л). После нормализации уровня триглицеридов фенофибрат был отменен. Лечение основного заболевания было продолжено со стабилизацией состояния. При динамическом наблюдении повышения уровня липидов нами в дальнейшем не наблюдалось (уровень общего холестерина 3,5–4,1 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности — 2,4–3,2 ммоль/л, триглицеридов — 0,5–1,5 ммоль/л), пациентка продолжает принимать тиамазол. В настоящее время (4 года наблюдения) липидный состав крови остается без нарушений: уровень общего холестерина 4,26 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности — 2,1 ммоль/л, триглицеридов — 1,5 ммоль/л. При исследовании уровня гормонов щитовидной железы: тиреотропный гормон — 2,8 мкМЕ/мл, Т4 свободный — 1,17 нг/дл, Т3 свободный — 3,52 пг/мл. Прогноз дальнейшего течения тиреотоксикоза и изменений в липидограмме, на наш взгляд, неоднозначен, так

как генетические данные пациентки потенциально могут привести к повторной дислипидемии, вероятнее всего, на фоне декомпенсации основного заболевания.

Обсуждение

Представленный клинический случай привлекает внимание к вопросам сложного диагностического поиска при гипертриглицеридемиях. Сложность постановки диагноза пациентки состояла в том, что обычно гиперфункция щитовидной железы приводит к снижению уровня липидов до нормального или менее [10]. Высокие уровни триглицеридов и хилез плазмы привели к необходимости дифференциации заболеваний, сопровождающихся гипертриглицеридемией. Применение ДНК-диагностики позволило опровергнуть наследственные моногенные дислипидемии. Синдром семейной хиломикронемии и мультифакториальный синдром хиломикронемии – заболевания, которые объединяются нарушением обмена хиломикронемии, но различаются по частоте, риску возникновения панкреатита, кардиометаболическому риску и реакции на лечение, направленное на снижение уровня триглицеридов. Отсутствие идентификации генетических биомаркеров, характерных для пациентов с синдромом семейной хиломикронемии, позволило исключить данный диагноз. Кроме того, балльная система клинической оценки помогла адекватно оценить эти два состояния и установить диагноз мультифакториального синдрома хиломикронемии.

Стратегия лечения заболевания должна быть направлена на предотвращение панкреатита, который характеризуется заметным повышением заболеваемости и смертности пациентов. Несмотря на то что не у всех пациентов с гипертриглицеридемией,

обусловленной мультифакториальным синдромом хиломикронемии, развивается панкреатит, в настоящее время нет доступных биомаркеров для прогнозирования риска развития этого осложнения. Следовательно, предотвращение гипертриглицеридемии остается единственным способом профилактики новых эпизодов панкреатита. Уровень триглицеридов <10 ммоль/л (<885 мг/дл) служит наиболее подходящим маркером снижения риска новых эпизодов острого панкреатита.

На практике ведение подобных пациентов должно быть комплексным с одновременным лечением тиреотоксикоза и начинаться с введения строгой диеты по типу «диеты спасения», одновременным назначением препаратов, влияющих на снижение синтеза и усиление катаболизма частиц, богатых триглицеридами. При очень высоких концентрациях триглицеридов, как в нашем случае, рекомендован плазмаферез, который приводит к быстрой положительной динамике в состоянии пациентов, снижает концентрацию атерогенных липопротеидов, триглицеридов, улучшает реологию и микроциркуляцию крови, что существенно повышает чувствительность к лекарственным препаратам и предотвращает развитие острого панкреатита у детей. При этом лекарственная терапия должна быть продолжена до достижения целевого уровня триглицеридов и холестерина для данной категории риска развития сердечно-сосудистых осложнений, пола и возраста [11, 12].

Таким образом, улучшение диагностики мультифакториального синдрома хиломикронемии представляется важным для выявления пациентов с тяжелыми гипертриглицеридемиями с высоким риском развития острого панкреатита и определения тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Fredrickson D.S., Lees R.S. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1965; 31:321–327. DOI: 10.1161/01.cir.31.3.321
2. Tremblay K., Gaudet D., Khoury E., Brisson D. Dissection of Clinical and Gene Expression Signatures of Familial versus Multifactorial Chylomicronemia. *J Endocrine Soc* 2020; 4(6): bvaa056, DOI: 10.1210/jendso/bvaa056
3. Moulin P., Dufour R., Aversa M., Arca M., Cefali A.B., Noto D. et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an “FCS score”. *Atherosclerosis* 2018; 275: 265–272. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814
4. Rizos C.V., Elisaf M.S., Liberopoulos E.N. Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile. *Open Cardiovasc Med J* 2011; 5: 76–84. DOI: 10.2174/1874192401105010076
5. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Фадеев В.В., Петунина Н.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению токсического зоба. *Проблемы эндокринологии* 2014;60(6): 67–77. [Troshina E.A., Sviridenko N.Yu., Vanushko V.Je., Rumyantsev P.O., Fadeev V.V., Petunina N.A. et al. The federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of toxic goiter. *Problemy endokrinologii* 2014; 60(6): 67–77. (in Russ.)] DOI: 10.14341/probl201460667-77
6. Безлер Ж.А., Войтович Т.Н. Гипертиреоз у детей: учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ, 2017; 31. [Bezler Zh.A., Vojtovich T.N. Hyperthyroidism in children: a study guide. Minsk: BGMU, 2017; 31. (in Russ.)]
7. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
8. Raal F.J. The cardioprotective diet: carbohydrates versus fat. *Cardiovasc J Africa* 2014; 25(6): 302. DOI: 10.5830/CVJA-2014-063
9. Ewald N., Hardt P.D., Kloer H.-Ul. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 497–504. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283319a1d
10. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. М.: Прак-

- тика, 2014; 442. [Federal clinical guidelines (protocols) on the management of children with endocrine diseases. I.I. Dedov, V.A. Peterkova (eds). Moscow: Praktika, 2014; 442. (in Russ.)]
11. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии 2012; 4(9): 4–52. [Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations. V revision. Ateroskleroz i dislipidemii 2012; 4(9): 4–52. (in Russ.)]
12. Ежов М.В., Близняк С.А., Тмоян Н.А. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью, проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). Российский кардиологический журнал 2019; 24(5): 7–13. [Ezhov M.V., Bliznjuk S.A., Tmojan N.A. Registry of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with insufficient effectiveness of lipid-lowering therapy (RENAISSANCE). Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal 2019; 24(5): 7–13. (in Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13

Поступила: 25.05.20

Received on: 2020.05.25

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.